

8/9 - (C) FILE HCAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1928

AN - 1980:181486 HCAPLUS

DN - 92:181486

TI - 3-Methoxy-19-nor-20-hydroxymethylpregna-1,3,5(10)-triene

IN - Morita, Yoshimi; Shirasaka, Tadashi

PA - Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Japan

SO - Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.

CODEN: GKXXAF

FI - FALCON

LI - Japanese

FAN.CNT 1

| | PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|----|-------------|------|----------|-----------------|----------|
| PN | JP54117456 | A | 19790912 | JP 1978-23917 | 19780302 |
| | JP61001035B | B | 19860113 | | |

AB - The title compd. (I, R = Me) (II) was prepd. Thus, pregnadienone III was treated with Li/1-methylnaphthalene/Ph₂CH₂ in refluxing THF to give 13.3% I (R = H), which was methylated with Me₂SO₄ to give 67% II.

GI -

[--00000636]

IT ***73271-88-2P***

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. and O-methylation of)

RN 73271-88-2 HCAPLUS

CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-triene-3,21-diol, 20-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

[--00000637]

IT ***73436-61-0P***

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)

RN 73436-61-0 HCAPLUS

CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-triene-20-methanol, 3-methoxy- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

[--00000638]

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54-117456

⑪Int. Cl.²
C 07 J 9/00 //
A 61 K 31/575

識別記号
A E E
⑤日本分類
16 D 619
30 G 141.3
30 H 71

庁内整理番号
6667-4C
6617-4C

⑬公開 昭和54年(1979)9月12日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭アルコキシステロイド誘導体

東京都世田谷区深沢四丁目32番
7号

⑯特 願 昭53-23917

⑰出 願 人 三菱化成工業株式会社

⑱出 願 昭53(1978)3月2日

東京都千代田区丸の内二丁目5

⑲発 明 者 森田良美

番2号

横浜市緑区八朔町1988番地52

⑳代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

同 白坂正

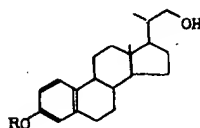
明細書の添付(内容に変更なし)
明 細 書

1 発明の名称

アルコキシステロイド誘導体

2 特許請求の範囲

(I) 一般式(I)



(I)

(式中、Rは低級アルキル基を表わす。)

で示される3-アルコキシ-17-ノル-

20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5

(10)-トリエン。

3 発明の詳細な説明

本発明は、アルコキシステロイド誘導体に関するものである。詳しくは、3-アルコキシ-17-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンに関するものである。

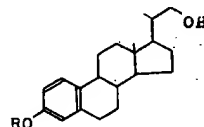
各種ステロイド誘導体は、副腎皮質ホルモン、性ホルモンおよび蛋白同化ホルモン等として有

用なものが多いので、それらの合成のための容易な方法の開発が望まれているし、また、新規なステロイド化合物の製造も望まれている。

本発明者は、これらの事情に鑑み、新規なステロイド化合物を合成すべく鋭意研究し、本発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、

一般式(I)



(I)

(式中、Rは低級アルキル基を表わす。)

で示される3-アルコキシ-17-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンに存する。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明に係る化合物の前記一般式(I)においてRで示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、

ローブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ヘキシル、シクロヘキシル等が挙げられる。

一般式(I)で示される3-アルコキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンとしては、例えば3-メトキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-エトキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-イソプロポキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ローブトキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-シクロヘキシルオキシ-1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、例えば1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-

トリエン-3-オールを、アルカリ存在下でアルキル化剤と反応させることにより製造できる。

アルキル化剤としては、例えばジメチル硫酸、ジエチル硫酸等のジアルキル硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸メチル、トリフルオロメタンスルホン酸エチル等のトリフルオロメタンスルホン酸アルキル、沃化メチル、沃化エチル等のハロゲン化アルキル等が挙げられる。

アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、通常は5~40%濃度の水溶液として用いられる。

アルキル化剤の量は、1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常1~10倍当量である。

アルカリの量は、アルキル化剤および1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールのフェノール性水酸基に対し当量以上用いることが必要であ

り、通常1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し1~10倍当量用いる。

この反応の際は、反応に不活性であり、親水性でかつステロイドが易溶性の有機溶媒を存在させてもよい。このような溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン、メタノール、エタノール等のアルコール等が挙げられる。溶媒の量は、1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常、0.5重量倍以上、好ましくは1~3.0重量倍である。

反応温度は、通常、-5~+50℃、好ましくは-5~+20℃である。

反応時間は、通常、10分~数時間、好ましくは30分~3時間程度である。

反応は、1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールとアルカリ水溶液またはアルキル化剤の混

合溶液に、アルキル化剤またはアルカリ水溶液を滴下することにより行われる。滴下速度は、通常0.5分~30分程度である。

反応後は有機化学の常法に従い、抽出、酸、アルカリ、水による洗滌、溶媒留去、再結晶、クロマトグラフィー処理等周知の精製法を適宜組み合わせ、目的物を精製分離することができ

る。なお、反応の原料となる1-9-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールは、参考例にも示した様に、20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オンを原料として製造することができる。

20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オンの製造法は公知であり、例えばアプライドマイクロバイオロジー(Applied Microbiology) 23巻1号72-77頁(1972年、米国)や米国特許第3,684,657号、同3,759,791号各明細書に記載されている。ま

た特願昭52-123184号及び同52-123185号
明細書には20-ヒドロキシメチルプレグナ-
1,4-ジエン-3-オンの改良された製造法が
提案されている。

本発明に係る化合物は、そのもの自体として
女性ホルモン作用が期待される様かピリジン中、
三酸化クロムにより酸化して3-アルコキシ-
1-ノル-20-ホルミルプレグナ-1,3,5
(10)-トリエンとし、これを常法によりピロ
リジンと反応させて6-20のピロリジンエナ
ミンとし、これを重クロム酸ナトリウムで酸化
して3-アルコキシ-1-ノルプレグナ-1,
3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これ
をエチレングリコール等と反応させて6-20
のアセタールとし、これをいわゆるバーチ
(Birch)還元によつてA環を還元し、次いでメ
タノール中で塩酸処理することにより1-ノル
プレグナ-4-エン-3,20-ジオン(1-ノ
ルプロゲステロン)に導くことができる。

[これらの反応および1-ノルプロゲステ

ロンについては、ジャーナルオブアメリカケ
ミカルソサエティ(J. Am. Chem. Soc.) 73
巻、3540頁1951年(米国)、梅原干治、佐
藤武雄共著ステロイドホルモン製剤生理臨床Ⅳ
黄体ホルモン556頁(昭和43年、南江堂社)
およびコフエイ(B. Coffey)編ロツズケミス
トリーオブカーボンコンパウンズ(Rodd's
Chemistry of Carbon Compounds)第2版2巻
Dの部244頁1970年(オランダ国)を参照]
1-ノルプロゲステロンは黄体ホルモン作
用が強く、皮下注射でプロゲステロンの4~10
倍、経口投与でエチステロンの5倍の活性をも
つていることが知られている。

以下に実施例および参考例を挙げて、本発明
を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を
越えない限り、以下の実施例によつて限定を受
けるものではない。

参考例

乾燥THF 90ml中に、1-メチルナフタレン
1.278g(9.0ミリモル)ジフェニルメタン

5.04g(30ミリモル)を加えアルゴン気流
中で攪拌しながら、リチウム937mg(135
ミリモル)をこまかく切つて加えた。反応液は
濃緑色になり、これを加熱還流させながら、
THF 60ml中20-ヒドロキシメチルプレグ
ナ-1,4-ジエン-3-オン4.928g(15
ミリモル)の溶液を30分かかつて滴下した
(濃緑色が脱色されないような速度)。ついで
10分間還流したのち、室温に冷却しメタノー
ル20ml、水40ml、および濃塩酸20mlを順
次滴下した。得られた混合液を濃縮し、酢酸エ
チル約100mlを加え水洗、乾燥後、酢酸エチ
ルを留去し、残渣にn-ヘキサン150mlを加
えると油状物が析出した。

上澄みをデカンテーションで除去し残渣にク
ロロホルムを加えると3-ヒドロキシ-1-ノ
ル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,
5(10)-トリエンの結晶が析出した。戸過、
乾燥したところ、収量0.63g(20ミリモル)、
収率13.3%であつた。

IR-スペクトル: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$

3300, 1250 cm^{-1} (フェノール性OH); 990 cm^{-1}
(側鎖OH); 1600, 1500 cm^{-1} (芳香環)

マス・スペクトル: m/e

314 (M^+), 213 (ベースピーク), 160, 159,
133, 146, 55, 172

NMR-スペクトル: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$ at 80°C

8.5 ppm (1H, フェノール性OH)

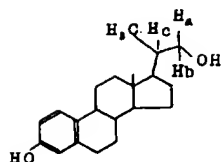
6.4~7.1 (3H, A環芳香族H)

3.4 (d-d, C_{21} -H_a, $J_{\text{H}_a-\text{H}_b}^b$ 10.5Hz, $J_{\text{H}_a-\text{H}_c}$ 3.5Hz)

3.1 (d-d, C_{22} -H_b, $J_{\text{H}_b-\text{H}_a}$ 10.5Hz, $J_{\text{H}_b-\text{H}_c}$ 6.5Hz)

1.0 (d, 3H, C_{11} -メチル)

0.7 (s, 3H, C_{18} -メチル)



UV-スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 272 nm

実施例 1

19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オール 0.70 g (2.23 モル) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶かし、氷冷下ジメチル硫酸 0.35 ml を加えた。攪拌しながら、これに 10% 苛性カリ水溶液 4 ml を加え室温で 2 時間反応させたのち、反応液を濃縮すると結晶が析出したのでこれを濾過した。得られた粗結晶 (0.544 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム-メタノール (95:5) で溶出しメインスポット部分を取り、更にこれをベンゼンから再結晶して 3-メトキシ-19-ノル

0.72 (3H, s, C₁₈-メチル) ppm

特開昭54-117456(4)

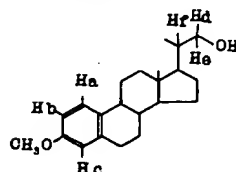
-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン 0.44 g (1.34 ミリモル) を得た。収率 67%

融点 145~146.5℃

IR (KBr)

3525, 2900, 2850, 1600, 1490, 1440, 1275, 1240, 1145, 1040, 1030 cm⁻¹

NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{COCL}_2}$



7.19 (1H, d, J_{Ha-Hb}=8 Hz, Ha)
6.52~6.78 (2H, m, Hb, Hc)
3.76 (3H, s, CH₃O)
3.56~3.84 (1H, d-d, Hd)
3.37 (1H, d-d J_{He-Hd}=10 Hz
J_{He-Hf}=6 Hz He)
1.08 (3H, d, J=6 Hz, C₂₁-メチル)

手続補正書 (方式)

昭和53年6月15日

出願人 三菱化成工業株式会社
代理人 弁理士 長谷川 一

特許庁長官 熊谷 善二 殿

ほか1名

- 1 事件の表示 昭和53年特許願第23917号
- 2 発明の名称 アルコキシステロイド誘導体
- 3 補正をする者 事件との関係 出願人
(596)三菱化成工業株式会社
- 4 代理人 〒100
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
三菱化成工業株式会社内
(6806) 弁理士 長谷川 一
(ほか1名)
- 5 補正命令の日 昭和53年5月30日 (発送日)
- 6 補正の対象 「明細書」
- 7 補正の内容 明細書の浄書 (内容の変更なし)

特許庁

53.6.16